

СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ПОЛИВАЛЕНТНОЙ КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД

Б.В. Верихов, О.Ю. Устинова

Пермский научно-исследовательский клинический институт
детской экопатологии

Актуальность проблемы остеопенических состояний обусловлена широким распространением патологического процесса среди лиц любой страны, расы и национальности [1, 2]. Медико-социальный ущерб от остеопороза в мировом масштабе измеряется миллиардами долларов, сотнями тысяч больных и инвалидов [3, 5, 11].

До недавнего времени проблему остеопенических состояний связывали с возрастной потерей костной массы. К настоящему времени накоплены данные о том, что развитие остеопении и остеопороза у взрослых тесно связано с нарушением процессов накопления костной массы в детском возрасте [9, 10, 12]. Многочисленными исследованиями установлено, что частота остеопенических состояний у детей в возрасте 15–16 лет достигает 23–44 % [6, 10].

Среди целого ряда причин остеопенических состояний у детей немалая роль принадлежит факторам окружающей среды, среди которых наибольшее значение имеет хроническая низкодозовая токсикантная нагрузка [8, 10]. До настоящего времени факторы риска развития остеопений у детей, проживающих на территориях экологического риска, остаются малоизученными. Публикуемый цикл статей посвящен изучению влияния загрязнения промышленно развитых территорий на формирование костной системы детей.

Объектом исследования стали дети, проживающие в условиях хронического низкодозового техногенного воздействия, формирующегося за счет загрязнения атмосферного воздуха выбросами предприятий металлургической промышленности. Группа наблюдения включала 135 детей в возрасте от

7 до 14 лет, токсикантная нагрузка у которых характеризовалась содержанием в крови 4–6 химических компонентов, соответствующих выбросам предприятий, расположенных вблизи территории проживания детей и превышающих фоновый уровень в 1,5–2 раза и более. Группу сравнения составили 100 детей, проживающих в условиях относительного экологического благополучия, токсикантная нагрузка биосред у которых соответствовала фоновым значениям, установленным в регионе, или референсным значениям. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту, полу и состоянию соматического статуса. Показатели костного метаболизма (N-mid-остеокальцин, С-N-концевые телопептиды, костный изофермент щелочной фосфатазы и тартрат-резистентная кислая фосфатаза) определяли методом моноклональных антител. Для выявления наличия и характера связей маркеров костного метаболизма с результатами химико-токсикологических исследований было проведено статистическое моделирование, которое заключалось в построении парных моделей логистической регрессии с последующим расчетом показателей вероятности изменения изучаемых показателей и атрибутивного риска [4].

Исследование параметров зависимости вероятности изменения маркеров костного метаболизма на фоне повышения содержания в крови промышленных токсикантов позволило выявить несколько достоверных моделей их прямой связи. Установлена связь снижения активности маркеров синтеза (N-остеокальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы) с наличием в крови промышленных токсикантов в концентрациях, превышающих референсные: ацетальдегид – N-остеокальцин ($R^2 = 0,5$), ацетальдегид – костный изофермент щелочной фосфатазы ($R^2 = 0,22$), формальдегид – N-остеокальцин ($R^2 = 0,29$), формальдегид – костный изофермент щелочной фосфатазы ($R^2 = 0,32$), свинец – N-остеокальцин ($R^2 = 0,13$), хром – костный изофермент щелочной фосфатазы ($R^2 = 0,25$), марганец – костный изофермент щелочной фосфатазы ($R^2 = 0,15$). Одновременно была установлена зависимость повышения содержания в крови маркера остеорезорбции: С-концевые телопептиды – ванадий ($R^2 = 0,79$) и С-концевые телопептиды – ацетальдегид ($R^2 = 0,23$). В то же время адекватных моделей зависимости вероятного изменения, относительно физиологической нормы, содержания тартрат-резистентной кислой фосфатазы от концентрации изучаемых промышленных токсикантов не установлено.

Дальнейший анализ моделей показал, что наиболее тесная связь между наличием в крови токсиканта в концентрациях, превышающих референсные, и снижением содержания в сыворотке крови N-остеокальцина установлена с ацетальдегидом и формальдегидом ($R^2 = 0,5$ и $R^2 = 0,29$ соответственно), в то время как связь свинца со снижением N-остеокальцина носила менее тесный характер ($R^2 = 0,13$). Снижение содержания другого маркера остеосинтеза, костного изофермента щелочной фосфатазы, находится в наиболее тесной связи с наличием в крови формальдегида ($R^2 = 0,32$).

Связь с хромом ($R^2 = 0,25$), ацетальдегидом ($R^2 = 0,22$) и марганцем ($R^2 = 0,15$) носит менее тесный характер.

В ходе моделирования также были установлены достоверные модели активизации процессов резорбции костной ткани по маркеру – С-концевым телопептидам. Наиболее тесная связь выявлена с ванадием ($R^2 = 0,79$), в то время как повышение содержания ацетальдегида в биосредах хотя и достоверно ($p < 0,05$) отражает аналогичную направленность процесса, однако носит менее выраженный характер ($R^2 = 0,23$).

Углубленный анализ моделей позволил провести количественную оценку вероятности и атрибутивного риска изменений маркеров костного метаболизма при повышении содержания в биосредах промышленных токсикантов. Было установлено, что при повышении содержания в крови ацетальдегида вероятность снижения концентрации N-остеокальцина ниже физиологически допустимых границ составляет 0,42, при этом атрибутивный риск составляет 22,4%. Одновременно вероятность снижения содержания костного изофермента щелочной фосфатазы составляет 0,45, а риск – 10%.

При повышении содержания в крови формальдегида вероятность снижения концентрации N-остеокальцина ниже физиологически допустимых значений составляет 0,28, а атрибутивный риск – 4%. В то же время вероятность снижения уровня костного изофермента щелочной фосфатазы составляет 0,43, а атрибутивный риск развития данного процесса – 6,6%.

Повышение содержания свинца в крови увеличивает вероятность снижения концентрации N-остеокальцина ниже нормы – до 0,26, а атрибутивный риск – до 4,4%. Если данный анализ провести, рассматривая в качестве референсной концентрации рекомендуемый в настоящее время [7] уровень свинца 0,01 мг/дм³, то при аналогичной вероятности снижения концентрации N-остеокальцина атрибутивный риск подобного снижения составляет 13,3%.

Анализ влияния хрома на процессы остеосинтеза показал, что вероятность снижения содержания костного изофермента щелочной фосфатазы составляет 0,53, а атрибутивный риск – 8,2%.

В ходе исследования влияния марганца на процессы остеосинтеза было установлено, что вероятность снижения содержания костного изофермента щелочной фосфатазы составляет 0,40, а риск – 1,9%.

Таким образом, анализ показателей вероятности и атрибутивного риска снижения содержания маркеров остеосинтеза в сыворотке крови позволяет говорить о наиболее значимом влиянии на исследуемые процессы хрома, марганца, ацетальдегида и формальдегида, в то время как на повышение маркера резорбции – С-концевых телопептидов – ванадия.

Учитывая тот факт, что хроническое низкодозовое токсикантное воздействие на организм является не моно-, а поливалентным, был проведен расчет суммарной вероятности изменения маркеров остеогенеза по правилу сочетаний вероятностей, не зависящих в совокупности событий [4].

Суммарная вероятность снижения процессов остеосинтеза, опосредованная хронической поливалентной низкодозовой токсикантной нагрузкой, составила по показателю N-остеокальцина 0,69, а по уровню костного изофермента щелочной фосфатазы – 0,95, при этом суммарный атрибутивный риск развития этой направленности процесса равнялся 15 и 5 % соответственно.

В процессе анализа моделей влияния концентрации промышленных токсикантов на маркеры остеорезорбции было установлено, что при увеличении концентрации ванадия вероятность повышения в крови содержания С-концевых телопептидов составляет 0,79, а атрибутивный риск – 23 %.

Влияние ацетальдегида на данный процесс было менее выраженным, при этом вероятность повышения концентрации С-концевых телопептидов относительно физиологической нормы составила 0,33, а риск – 7,1 %.

Суммарная вероятность развития процессов резорбции костной ткани составляет 0,86, а суммарный атрибутивный риск – 53%.

Таким образом, результаты исследования параметров зависимости вероятности изменения активности маркеров костного метаболизма на фоне повышения содержания в крови обследуемых детей промышленных токсикантов позволили установить:

1. Для исследованного ряда металлов в целом характерно преимущественное влияние на синтетические процессы остеогенеза, при этом наиболее тесная связь установлена у свинца и марганца, в то время как для соединений ряда альдегидов эта связь является менее тесной, однако носит поливалентный характер с вовлечением как синтетического, так и резорбтивного звеньев метаболизма.

2. Анализ показателей риска снижения содержания маркеров остеосинтеза в сыворотке крови позволяет говорить о наиболее значимом влиянии на исследуемые процессы ацетальдегида и хрома.

3. Суммарная вероятность и риск снижения активности процессов остеосинтеза, опосредованные хронической поливалентной низкодозовой токсикантной нагрузкой, составили по N-остеокальцину 0,69 и 15 % соответственно, а по костному изоферменту щелочной фосфатазы – 0,95 и 5 %.

4. Наиболее значимая вероятность повышения в крови маркера резорбции С-концевых телопептидов установлена для ванадия.

5. Суммарная вероятность и атрибутивный риск активации процессов резорбции костной ткани по показателю С-концевых телопептидов составляют 0,86 и 53 % соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Баканов М.И. и др. Значение биохимических маркеров костного ремоделирования для раннего выявления и предупреждения остеопороза //Материалы VIII конгресса педиатров России. Вопросы современной педиатрии. М., 2003. С. 28–29.
2. Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /Л.И. Беневоленская, О.М. Лесняк. М.: «ГЭОТАР - Медиа», 2005. 171 с.

3. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. 2-е изд. М., 2002.
4. Корн Т. Справочник по математике. М.: Изд-во «Наука», 1998. 720 с.
5. Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Остеопороз и хроническая обструктивная болезнь легких. Владивосток: Дальнаука, 2003. 233 с.
6. Максимцева И.М. Остеопенический синдром у детей и подростков //Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. С-Пб., 1998. С. 22
7. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Никонов Б.И. и др. Содержание свинца в окружающей среде и его влияние на здоровье детей дошкольного возраста в г. Красноуральске (Свердловская область) //Сб. «Состояние здоровья детей на территориях, загрязненных свинцом. Проблемы биологического мониторинга. Оценка риска. Профилактика и лечение». Материалы российско-американского семинара. М., 14–16 января 1997 г.
8. Ревич Б.А. Свинец в биосубстратах жителей промышленных городов //Гигиена и санитария. 1990. № 4. С. 28–33.
9. Семичева Т.В., Баканова Т.Д. Особенности формирования костной ткани в период пубертата (обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. 2002. № 1. С. 28–31.
10. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко Т.В. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей. М., 2005. 40 с.
11. Brown J.P., Josse R.G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada //CMAJ. 2002. Vol. 167. N 10. Suppl. 1–3.
12. Cassidy J. T. Osteopenia and osteoporosis in children //Clin. and Experim. Rheumatology. 1999. N 17. P. 245-250.